CORONAVÍRUS
COVID-19

CENÁRIO DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS PARA A COVID-19

Março/2021

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e
Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

NOTA TÉCNICA – VIR-7831 PARA COVID-19

1. ASSUNTO

Pesquisa e desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2.

2. ANÁLISE

Tecnologia

Anticorpo monoclonal de alta afinidade para a glicoproteína spike do vírus SARS-CoV-2, com potencial para prevenção e tratamento da COVID-19. O medicamento experimental possui ação dupla, podendo tanto bloquear a entrada do vírus nas células saudáveis quanto "limpar" as células infectadas. A tecnologia foi desenvolvida de forma a atingir alta concentração nos pulmões para garantir penetração ótima nos tecidos das vias aéreas e maior tempo de meia vida.

VIR-7831 se liga a um epítopo da proteína spike, utilizado para a ligação do vírus nas células humanas, altamente conservado e compartilhado pelo SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2, o que pode indicar baixa probabilidade de resistência devido à mutação. Segundo dados de estudo in vitro, ainda não publicados, o medicamento mantém atividade contra algumas das variantes de preocupação que estão circulantes, como a do Reino Unido, da África do Sul e a Brasileira.

Baseado em resultados preliminares, ainda não publicados, os fabricantes pretendem solicitar o uso emergencial do medicamento à agência reguladora dos Estados Unidos (U. S. Food and Drug Administration) e de outros países.

Desenvolvimento clínico

Atualmente, existem quatro ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials para a avaliação do VIR-7831 na COVID-19. As informações sobre esses ensaios estão sintetizadas no Quadro 1.

Quadro 1: Ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials para avaliação do VIR-7831 na COVID-19

Código	Fase	Status (Término)	Intervenção	População prevista
NCT04545060 (COMET-ICE)	Fase 2/3	Recrutando (julho/2021)	VIR-7831 em monoterapia	Pacientes com COVID-19, não hospitalizados (n=1360)
NCT04779879 (COMET-PEAK)	Fase 2	Recrutando (setembro/2021)	VIR-7831 (Gen 2) em monoterapia	Pacientes com COVID-19 leve a moderada, não hospitalizados (n=40)
NCT04501978 (ACTIV-3/TICO)	Fase 3	Recrutando (julho/2022)	VIR-7831 em combinação com terapia padrão	Pacientes com COVID-19, hospitalizados (n=10.000)
NCT04634409 (BLAZE-4)	Fase 2	Recrutando (junho/2021)	VIR-7831 em combinação com bamlanivimab	Pacientes com COVID-19 leve a moderada, não hospitalizados (n= 700)

Gen2: Segunda geração de VIR-7831

COMET-ICE

Ensaio clínico fase 2/3, randomizado, multicêntrico, duplo-cego e placebo-controlado, cujo objetivo é avaliar a segurança, tolerabilidade, eficácia e farmacocinética do VIR-7831 no tratamento precoce da COVID-19 em indivíduos não hospitalizados. Serão incluídos participantes com idade igual ou superior a 18 anos, com alto risco de progressão para doença grave, ou idade igual ou superior a 55 anos. Os indivíduos devem ter diagnóstico confirmado de COVID-19, saturação de oxigênio ≥94% e início de sintomas em até cinco dias. O estudo possui dois braços:

- Experimental: VIR-7831 (500 mg), administrado por infusão intravenosa única
- Comparador: placebo, administrado por infusão intravenosa

Os desfechos principais de eficácia e segurança serão a proporção de participantes com progressão da doença (até o dia 29) e a ocorrência de eventos adversos (dia 24), incluindo eventos adversos graves.

<u>Resultados preliminares anunciados pelo fabricante</u>

Segundo informações divulgadas em press realease, publicado no dia 11 de março de 2021 pelos fabricantes (Vir Biotechnology, Inc. e GlaxoSmithKline plc), o comitê de avaliação independente do ensaio clínico COMET-ICE recomendou a paralização do recrutamento de participantes para a fase 3 do estudo devido à evidência de profunda eficácia.

A recomendação foi baseada nos resultados preliminares envolvendo 583 participantes, sendo 291 no braço de tratamento, da monoterapia de VIR-7831 para indivíduos com alto risco de

hospitalização. Entre os indivíduos incluídos, 63% e 7% eram hispânicos/latinos e negros, respectivamente. Tais resultados demonstraram 85% (p=0,002) de redução na hospitalização ou morte para aqueles que utilizaram VIR-7831 em relação ao placebo; o medicamento foi bem tolerado. O ensaio ainda está sendo conduzido, sendo que informações adicionais serão divulgadas quando o estudo for finalizado.

COMET-PEAK

Ensaio clínico fase 2, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e paralelo, cujo objetivo é avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética da segunda geração de VIR-7831 em pacientes não-hospitalizados com sintomas leves a moderados de COVID-19. Serão incluídos participantes com baixo risco de progressão da doença, idade igual ou superior a 18 anos, início de sintomas e diagnóstico dentro de 7 dias antes da randomização e saturação de oxigênio ≥94%. O estudo possui dois braços:

- Comparador ativo: VIR-7831 primeira geração (Gen 1), administrado por infusão intravenosa
- Experimental: VIR-7831 segunda geração (Gen 2), administrado por infusão intravenosa.

Os desfechos primários são relacionados à segurança, incluindo a ocorrência de efeitos adversos graves e de anormalidades significativas no eletrocardiograma, e progressão da doença no dia 29. Ainda não foram publicados resultados do estudo.

ACTIV-3/TICO

Ensaio clínico fase 3, multicêntrico, adaptativo, randomizado, cego e placebo-controlado, cujo objetivo é avaliar a segurança e a eficácia de terapias experimentais, incluindo o VIR-7831 em indivíduos com COVID-19 hospitalizados. A intenção é avaliar a modificação da resposta imune ao vírus ou o aumento direto no controle viral para a limitação da progressão da doença. Serão incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, teste positivo para COVID-19, com progressão da infecção, início de sintomas dentro de 12 dias e internação hospitalar para tratamento médico agudo da doença. Os medicamentos serão utilizados em combinação com a terapia padrão local. O desfecho primário será a recuperação sustentada (até o dia 90). Entretanto, os participantes não estão sendo mais alocados para o tratamento com VIR-7831. Ainda não foram publicados resultados do estudo.

BLAZE-4

Ensaio clínico fase 2, randomizado, duplo cego e placebo-controlado com objetivo de avaliar e eficácia e a segurança do bamlanivimab em monoterapia ou em combinação com VIR-7831 para pacientes com sintomas iniciais de COVID-19. Serão incluídos pacientes com um ou mais sintomas leve a moderados (febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, cefaleia, mialgia, sintomas gastrointestinais ou falta de ar com esforço), não hospitalizados, com diagnóstico confirmado dentro de três dias antes do uso dos medicamentos. Os participantes poderão participar do estudo por 12 a 24 semanas, sendo que serão coletadas amostras de swab nasal para a determinação periódica da carga viral. O estudo possui quatro braços, sendo aquele relacionado ao VIR-7831 apenas:

- bamlanivimab + VIR-7831, administrados por via intravenosa.

Os desfechos principais serão carga viral, frequência de hospitalização ou morte devido à COVID-19, resolução e melhoria de sintomas no dia 7. Ainda não foram publicados resultados do estudo.

Outros estudos

Além dos ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials, também estão em desenvolvimento outros estudos relacionados ao projeto COMET:

- COMET-TAIL: ensaio clínico fase 3, com previsão de início no segundo quadrimestre de 2021, para a avaliação do VIR-7831 na redução da hospitalização e morte por COVID-19 em participantes adultos de alto-risco. O medicamento será administrado por via intramuscular.
- COMET-STAR: ensaio clínico fase 3, com previsão de início no segundo quadrimestre de 2021, para a avaliação do VIR-7831 na prevenção de infecção sintomática em adultos de alto risco. O medicamento será administrado por via intramuscular.

Ensaio clínico AGILE (fase 1b/2ª), apoiado pelo National Health Service (Serviço Nacional de Saúde), também está sendo desenvolvido para a avaliação de VIR-7831 e VIR-7832 (outro anticorpo monoclonal) em adultos com COVID-19 leve a moderada.

3. CONCLUSÕES

Os dados anunciados pelo fabricante apontam para potencial redução no risco de hospitalização com o uso de VIR-7831 em indivíduos adultos com COVID-19 leve a moderada, não-hospitalizados, e alto risco de progressão para a forma grave da doença. Entretanto, os resultados preliminares ainda não foram publicados, sendo que não há informações quanto a definição do alto risco de progressão da doença, as características clínicas e demográficas da linha de base dos participantes incluídos, bem como dos desfechos de eficácia e segurança do estudo.

4. FONTES

1. https://investors.vir.bio/node/7906/pdf
2. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.09.434607v1.full
3. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755170/
4. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545060
5. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04779879?term=VIR-7831&draw=2&rank=1
6. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04634409?term=VIR-7831&draw=2&rank=3
7. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04501978?term=VIR-7831&draw=2&rank=4